

DIABETOKARDIOLOGIA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak

Ryzyko rozwoju cukrzycy oraz jej powikłań — co nowego opublikowano na ten temat na początku 2011 roku?

Risk of the development of diabetes and her complications — what new
they published to this subject at the beginning of 2011?

Władysław Grzeszczak

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Katedry Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Cukrzyca to plaga XXI wieku. Obecnie z jej powodu cierpi już ponad 250 mln osób. Przewiduje się, że w 2030 roku dotkniętych cukrzycą będzie około 435 mln osób. W Polsce na cukrzycę choruje obecnie 2,6 mln osób, a w 2029 roku liczba zachorowań wzrośnie do 3,2 mln. W niniejszym opracowaniu przedstawiono nowe wyniki badań w zakresie ryzyka rozwoju cukrzycy i powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę oraz innych powikłań występujących u tych chorych.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (3), 132–138

Słowa kluczowe: *cukrzyca, ryzyko rozwoju, powikłania sercowo-naczyniowe, powikłania cukrzycy o innej etiologii*

ABSTRACT

Diabetes is a plague of the 21st century. At present because of this illness is enduring as many as over 250 mln persons. They predict, around in the year 2030 persons touched with diabetes will be an about 435 mln persons. In Poland at present 2.6 mln persons is having diabetes, and in 2029 the number of these sick persons will rise up to 3.2 mln. In hereby drawing up the author is presenting new findings in the risk of the development of diabetes, of cardiovascular complications at sick persons with diabetes, and of noncardiovascular complications appearing at sick persons to diabetes.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (3), 132–138

Key words: *diabetes, risk of the development, cardiovascular complications, noncardiovascular complications*

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze
e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl

WPROWADZENIE

Cukrzyca to plaga XXI wieku. Jeszcze w 1995 roku na świecie chorowało na nią około 135 mln osób, a obecnie z jej powodu cierpi już ponad 250 mln osób. Przewiduje się, że w roku 2030 chorobą będzie dotkniętych około 435 mln

osób. W Polsce na cukrzycę choruje obecnie 2,6 mln osób, ale już w 2029 roku liczba zachorowań zwiększy się do 3,2 mln (mimo zmniejszającej się liczby ludności w naszym kraju) — dotyczy to szczególnie cukrzycy typu 1. Głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za rozwój tej choroby są wzrost insulinooporności oraz postępująca niewydolność komórek β trzustki.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono nowe wyniki badań w zakresie ryzyka rozwoju cukrzycy, powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę oraz powikłań niesercowo-naczyniowych występujących u chorych na cukrzycę.

RYZYKO ROZWOJU CUKRZYCY

W przeprowadzonych w przeszłości badaniach (*Finish Diabetes Study, DPP Study*) wykazano, że zmniejszenie masy ciała oraz wysiłek fizyczny prowadzą do obniżenia ryzyka rozwoju cukrzycy.

Betalcazar i wsp. [1] badali, czy interwencja behawioralna wiążąca się ze zmniejszeniem masy ciała prowadzi do obniżenia stężenia wysokoczułego białka C-reaktywnego (hs-CRP, *high sensitivity C-reactive protein*) u otyłych osób chorych na cukrzycę.

Autorzy w badaniu *Action for Health in Diabetes (AHEAD)* ocenili wpływ masy ciała i zmian behawioralnych na powikłania sercowo-naczyniowe i całkowitą śmiertelność u chorych na cukrzycę typu 2. Badaniem objęli 1759 chorych, których podzielili na dwie grupy — stosujących intensywną terapię oraz leczonych standardowo. U leczonych intensywnie łagodny wysiłek wynosił 175 min/tydzień. Ponadto u chorych tych dokonano redukcji kaloryczności oraz tłuszczów nasyconych w diecie i zastosowano podaż mikroelementów.

Autorzy wykazali, że intensywne postępowanie behawioralne powodowało obniżenie stężenia hs-CRP o 43,6% (u leczonych standardowo — o 16,7%). Leczeniu intensywnemu towarzyszyło również zmniejszenie masy ciała o 8,8%, stężenia triglicerydów — o 17% oraz wzrost stężenia lipoprotein o dużej gęstości (*high-density lipoprotein*), tj. cholesterolu frakcji HDL — o 7,5%.

Reasumując, z powyższych badań wynika, że trwająca rok interwencja behawioralna powoduje zmniejszenie masy ciała u otyłych chorych na cukrzycę. Utracie masy ciała towarzyszą: obniżenie stężenia hs-CRP, poprawa kontroli glikemii oraz zmniejszenie zawartości tłuszczu trzewnego.

W Polsce u około 4 mln osób występują zaburzenia tolerancji glukozy, takie jak nieprawidłowa glikemia na

czczo i zaburzenia tolerancji glukozy. Zaburzenia te zwiększają znacząco ryzyko rozwoju cukrzycy *de novo*. Co roku u chorych cechujących się zaburzeniami tolerancji glukozy w 2–10% przypadków rozwija się cukrzyca.

Karve i wsp. [2] poddali ocenie chorobowość i przebieg leczenia chorych charakteryzujących się nieprawidłową glikemią na czczo oraz zaburzeniami tolerancji glukozy. Do badania włączyli 1547 osób niechorujących na cukrzycę, będących w wieku ponad 18 lat. Były to osoby po przebytym zawale serca, które w latach 2005–2006 brały udział w badaniu *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*. U osób tych przeprowadzono diagnostykę w celu wykluczenia wyżej wymienionych zaburzeń gospodarki węglowodanowej, które rozpoznawali lekarze podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). W badanej grupie 1547 osób stwierdzono:

- u 34,6% — zaburzenia gospodarki węglowodanowej;
- u 19,4% — nieprawidłową glikemię na czczo;
- u 5,4% — zaburzenia tolerancji glukozy;
- u 9,8% — zarówno nieprawidłową glikemię na czczo, jak i zaburzenia tolerancji glukozy.

Autorzy ci wykazali również, że jedynie u 4,8% spośród osób cechujących się stanem przedcukrzycowym (*prediabetes*) chorobę rozpoznał lekarz POZ. Badani nie otrzymywali w terapii leków przeciwcukrzycowych. Lekarze POZ proponowali 31,67% z nich zmianę stylu życia (dieta, wysiłek). W grupie, w której włączono zmianę stylu życia, tylko 47,7% chorych wykazywało jakąkolwiek aktywność fizyczną, przy czym u 49,4% spośród nich było to mniej niż 30 minut dziennie.

Karve i wsp. [2] na podstawie przeprowadzonych badań doszli do wniosku, że większość chorych, u których występuje *prediabetes*, jest niezidentyfikowanych, a tym samym — nieleczonych. Autorzy podkreślają, że trudno dziś jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, dlaczego tak się dzieje. Wydaje się, że sytuacja w Polsce wygląda zupełnie podobnie. Należy dołożyć wszelkich starań, aby przeszkolić lekarzy POZ oraz chorych w celu nabycia umiejętności wczesnego wykrywania choroby.

U chorych cierpiących z powodu zespołów depresyjnych ryzyko rozwoju cukrzycy zwiększa się 2-krotnie. Występowaniu depresji towarzyszy pogorszenie jakości życia, gorsze wyrównanie cukrzycy oraz wzrost ryzyka rozwoju późnych jej powikłań, natomiast niejasne pozostaje powiązanie między obecnością cukrzycy a depresją.

Noumen i wsp. [3] poszukiwali odpowiedzi na pytanie, czy istnieje związek między cukrzycą a depresją. W bazach danych *Medline* i *Embase* odnaleźli 11 badań spełniających

wyznaczone kryteria. W badaniach tych obserwacją objęto 48 808 chorych na cukrzycę i wyjściowo bez depresji. Autorzy wykazali, że względne ryzyko rozwoju depresji u tych chorych było o 24% wyższe niż u osób bez cukrzycy (przedział ufności [CI, *confidence interval*] = 1,09–1,40). Zatem dowiedziono, że ryzyko depresji jest znacznie wyższe u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami na nią niechorującymi.

Autorzy wnioskują, że ryzyko wystąpienia depresji u chorych na cukrzycę jest znaczące. Przyczyna takiego stanu rzeczy nie jest znana, zatem należy przeprowadzić dalsze badania w tym kierunku.

Salsaas-Salvado i wsp. [4] poszukiwali odpowiedzi na pytanie, czy dieta śródziemnomorska w porównaniu z dietą ograniczającą podaż tłuszczu wpływa na liczbę nowych zachorowań na cukrzycę typu 2. Badaniem objęli 468 zdrowych osób w wieku 55–80 lat. Badani odbyli szkolenie dotyczące stosowania diety niskotłuszczowej lub diety śródziemnomorskiej z dodatkiem oliwy (1l g/tydzień) lub orzechów (30 g/dzień). Po 4 latach obserwacji ryzyko rozwoju cukrzycy wynosiło 10,1% (5,1–15,1) u osób stosujących dietę śródziemnomorską zawierającą oliwę, 11% (5,9–16,1) u osób stosujących dietę śródziemnomorską z użyciem orzechów i 17,9% (11,4–24,4) w grupie kontrolnej. Ponadto autorzy wykazali, że ryzyko rozwoju cukrzycy u osób stosujących dietę śródziemnomorską wynosi odpowiednio 0,49 (0,25–0,97) i 0,48 (0,24–0,96) w porównaniu ze stosującymi dietę z ograniczeniem tłuszczu. U chorych pozostających na diecie śródziemnomorskiej ryzyko rozwoju cukrzycy obniżyło się aż o 52% (27–86). Salsaas-Salvado i wsp. dowiedli również, że powyższa zależność wiąże się z różnicami dotyczącymi aktywności fizycznej i zmianami masy ciała.

Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy wnioskują, że dieta śródziemnomorska bez restrykcji kalorycznych jest bardzo efektywna w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy u chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ryzyko rozwoju cukrzycy u osób, u których występuje zespół metaboliczny, jest wysokie, jednak tylko u niektórych osób choroba się rozwija. Ciekawym wydaje się znalezienie odpowiedzi na pytanie, dlaczego tak się dzieje. Arnlov i wsp. [5] badali zależność między wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) a zespołem metabolicznym i ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 u mężczyzn w średnim wieku. Badaniem objęto 1675 osób w wieku 50 lat bez cukrzycy. Autorzy podzielili badanych na grupy: osoby z BMI poniżej 25 kg/m² bez zespołu metabolicznego

(833 osoby), osoby charakteryzujące się BMI poniżej 25 kg/m² z zespołem metabolicznym (60 osób), osoby cechujące się nadwagą (BMI 25–30 kg/m²) bez zespołu metabolicznego (557 osób), osoby ze współistniejącymi nadwagą i zespołem metabolicznym (117 osób), osoby otyłe (BMI > 30 kg/m²) bez zespołu metabolicznego (28 osób) i osoby otyłe, u których rozpoznano zespół metaboliczny (60 osób). Badanych obserwowano przez 20 lat.

Po 20 latach u 160 chorych rozwinęła się cukrzyca. Ryzyko rozwoju cukrzycy było:

- 3,28 razy wyższe u osób charakteryzujących się prawidłową masą ciała i obecnością zespołu metabolicznego;
- 3,49 razy wyższe u osób mających nadwagę;
- 7,77 razy wyższe u osób ze współistniejącymi nadwagą i zespołem metabolicznym;
- 11,72 razy wyższe u otyłych osób;
- 10,06 razy wyższe u osób ze współistniejącymi otyłością i zespołem metabolicznym niż u osób charakteryzujących się prawidłową masą ciała, bez zespołu metabolicznego.

Autorzy wnioskują, że nadwaga lub otyłość u mężczyzn zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy. Z kolei nadwaga i otyłość bez towarzyszącego im zespołu metabolicznego nie stanowią bezpiecznego parametru chroniącego przed cukrzycą.

Otyłość łączy się zwykle w niewielkim stopniu ze stanem zapalnym i dyslipidemią, jak również z zaburzoną tolerancją glukozy oraz insulinoopornością. Powyższe czynniki prowadzą do rozwoju cukrzycy oraz powikłań sercowo-naczyniowych. Bardzo ważne z patofizjologicznego punktu widzenia są ilość oraz rozkład tkanki tłuszczowej w organizmie. Wykazano ponad wszelką wątpliwość, że dużej ilości trzewnej tkanki tłuszczowej towarzyszy wyższe ryzyko wzrostu markerów metabolicznych i zapalnych.

Innym ważnym czynnikiem jest powiązanie między ilością tkanki tłuszczowej a cukrzycą czy powikłaniami miażdżycowymi. U dorosłych tkanka tłuszczowa to bardzo dynamicznie zmieniająca się tkanka. Około 10% tkanki tłuszczowej każdego roku obumiera i się odnawia. Ilość tkanki tłuszczowej zwiększa się głównie poprzez zwiększenie objętości adipocytów (hipertrofia) przy niewielkim wzroście liczby adipocytów (hipoplazja). Otyli mają wiele adipocytów o prawidłowej objętości oraz wiele przerosniętych adipocytów.

Wykazano, że wzrostowi podskórnej tkanki tłuszczowej często towarzyszą zaburzenia tolerancji glukozy, hiperinsulinemia oraz insulinooporność. U osób, u których

doszło do przerostu adipocytów, ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 jest wyższe niż u osób bez takich adipocytów.

Trwają badania dotyczące zależności między przerostem podskórnej tkanki tłuszczowej a wzrostem insulinooporności. Znaczenie objętości adipocytów w patogenezie insulinooporności badano jedynie w odniesieniu do adipocytów podskórnych, nie przeprowadzano zaś badań w odniesieniu do adipocytów trzewnych.

Hoffstedt i wsp. [6] za cel obserwacji obrali sobie zbadanie, czy wielkość adipocytów trzewnych i podskórnych wpływa na zaburzenia metaboliczne i zapalenie towarzyszące otyłości. Badaniem objęto 80 ekstremalnie otyłych kobiet, u których określono średnią objętość adipocytów trzewnych i podskórnych. Autorzy wykazali, że objętość adipocytów trzewnych ściśle koreluje ze stężeniem: apolipoproteiny B, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) i triglicerydów. Z kolei objętość adipocytów podskórnych ściśle korelowała ze stężeniami insuliny i glukozy oraz z insulinoopornością. Korelacja ta zależała od wieku, BMI, zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie i jej dystrybucji. Jeżeli liczba małych adipocytów jest większa, to wiąże się to z niższymi glikemiami i insulinemiami oraz lepszym profilem lipidowym. Co ciekawe, krążące markery stanu zapalnego korelują jedynie z ekspresją genów.

Autorzy wnioskują więc, że u otyłych kobiet zmianom wielkości adipocytów towarzyszą powikłania metaboliczne, ale nie zapalne. Obecność dużych adipocytów w otrzewnej powoduje dyslipidemię, występowanie dużych adipocytów podskórnych — zaburzenia gospodarki węglowodanowej, a małych adipocytów — poprawę gospodarki lipidowej.

Od dłuższego czasu są prowadzone badania nad powiązaniem między insulinoopornością, cukrzycą typu 2 a aktywnością układu renina–angiotensyna. Zależność ta dotyczy także miejscowej aktywności reninowo-angiotensynowej, jak na przykład w adipocytach czy trzustce. We wcześniej przeprowadzonych badaniach wykazano, że blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) przez inhibitory receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*) lub inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) zmniejsza zapadalność na cukrzycę typu 2. Badania te były głównie prowadzone u chorych na nadciśnienie tętnicze, a rozwój cukrzycy typu 2 nie był punktem końcowym tych badań. W badaniu *Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR), w którym w leczeniu stosowano walsartan, wykazano zmniejszenie zapadalno-

ści na cukrzycę typu 2 o 14%, jednak mechanizm ten nie został w pełni wyjaśniony. Mógł tu zaistnieć wpływ układu RAA na insulinooporność, a to z kolei może być wynikiem zmian hemodynamicznych, wzrostu przepływu krwi w mięśniach, co skutkuje lepszym napływem glukozy i insuliny do tkanek insulino-wrażliwych. Błokada układu RAA prowadzi do przyspieszenia różnicowania adipocytów, a także wywiera bezpośredni wpływ na komórki β . W badaniach *in vitro* wykazano, że blokada RAA znosi toksyczny wpływ hiperglikemii na komórki β . Dowiedziano, że stosowanie kandesartanu przez 3 miesiące prowadzi do poprawy pierwszej fazy wydzielania insuliny.

Van der Zijl i wsp. [7] za cel postavili sobie sprawdzenie, czy stosowanie leków z grupy ARB prowadzi do poprawy czynności komórek β i do zmniejszenia insulinooporności, a poprzez to — do obniżenia ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Autorzy przeprowadzili randomizowane, kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby, 2-ośrodkowe badanie trwające 26 tygodni, w którym u 40 osób stosowano walsartan w dawce 320 mg na dobę, a 39 osobom podawano placebo. Oceniano czynność komórek β i insulino-wrażliwość u osób charakteryzujących się nieprawidłową glikemią na czczo i u osób, u których wykazano zaburzoną tolerancję glukozy, stosując w tym celu metodę klamry metabolicznej oraz wykonując doustny test obciążenia glukozą.

Autorzy wykazali, że walsartan, w stosunku do placebo, poprawia pierwszą i drugą fazę wydzielania insuliny pobudzonej glukozą. Powoduje także wzrost insulino-wrażliwości. Jego stosowanie prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego), a nie wpływa na BMI. Badacze doszli więc do wniosku, że stosowanie walsartanu przyczynia się do zwiększenia uwalniania insuliny oraz poprawy insulino-wrażliwości u chorych bez nadciśnienia cechujących się obecnością zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Powyższe badania częściowo tłumaczą korzystny wpływ walsartanu na zmniejszenie ryzyka zapadalności na cukrzycę typu 2.

POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH NA CUKRZycę

W wielu badaniach epidemiologicznych wykazano, że wzrostowi glikemii na czczo, po posiłku oraz wzrostowi odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) towarzyszy wzrost ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Wzrostowi wartości HbA_{1c} o 1% powyżej 5% towarzyszy 20-procentowy wzrost ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. U chorych, u których występują

zaburzenia gospodarki węglowodanowej, znacznie częściej dochodzi do rozwoju zawału serca, ponieważ — jak udowodniono — 2/3 chorych trafiających na oddziały intensywnej opieki kardiologicznej to osoby, u których rozpoznano zaburzenia gospodarki węglowodanowej. W badaniu INTERHEART wykazano, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału serca.

Gerstein i wsp. [8] analizowali, czy oznaczanie HbA_{1c} wnosi nowe informacje na temat ryzyka wystąpienia zawału serca. W tym celu objęli badaniem 15 780 uczestników badania INTERHEART. W tej grupie 1993 osoby cierpiały z powodu wcześniej rozpoznanej cukrzycy. Autorzy stwierdzili, że u chorych, u których doszło do rozwoju zawału serca, HbA_{1c} wynosiła 6,15%, a w grupie kontrolnej — 5,85%. Dowiedli również, że u osób charakteryzujących się HbA_{1c} ponad 6,12% ryzyko rozwoju zawału serca było większe aż o 55% (CI = 1,37–1,75). Wzrostowi HbA_{1c} o 1% towarzyszył wzrost ryzyka wystąpienia zawału serca o 19% (CI = 14–23). Każdemu wzrostowi HbA_{1c} o 0,5% towarzyszył wzrost ryzyka wystąpienia zawału serca o 9% (CI = 7–11).

Hiperlipidemia jest również czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. U chorych na cukrzycę typu 1 cechujących się zaburzeniami gospodarki lipidowej w pierwszej kolejności należy wyrównać zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Jeżeli po ich wyrównaniu utrzymują się zaburzenia gospodarki lipidowej, to należy wdrożyć leczenie hipolipemizujące.

W badaniu *Diabetes Control and Complications* (DCCT) wykazano, że intensywne leczenie hipoglikemizujące prowadzi do obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów.

Maahs i wsp. [9] próbowali wyjaśnić, czy intensywne leczenie hipoglikemizujące towarzyszy obniżeniu lipidemii na czczo u chorych na cukrzycę typu 1. Badaniem objęto 652 chorych na cukrzycę typu 1 w średnim wieku 37 lat, chorych na cukrzycę trwającą 23 lata z odsetkiem HbA_{1c} równym 8%. Autorzy wykazali, że u chorych na cukrzycę typu 1 nieleczonych lekami hipoglikemizującymi wyższej wartości HbA_{1c} towarzyszy istotny wzrost stężeń cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów oraz cholesterolu frakcji nie-HDL. Każdemu wzrostowi HbA_{1c} o 1% towarzyszy wzrost stężeń: cholesterolu całkowitego — o 0,10 mmol/l, cholesterolu frakcji LDL — o 0,10 mmol/l, triglicerydów — o 0,05 mmol/l oraz cholesterolu frakcji nie-HDL — o 0,13 mmol/l.

Badacze doszli do wniosku, że zmianom dotyczącym wyrównania glikemii (ocenianym na podstawie pomiaru HbA_{1c}) towarzyszą zmiany w stężeniu lipidów. Jednak w celu uzyskania lepszego wyrównania lipidemii chorzy wymagają stosowania odpowiedniego leczenia hipolipemizującego.

U chorych na cukrzycę cierpiących z powodu niewydolności serca stosowanie leczenia farmakologicznego, w tym przeciwcukrzycowego, jest niezwykle istotne. Stosowanie metforminy w przypadku tej grupy chorych budzi pewien niepokój, ponieważ pociąga za sobą podwyższone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, jednak lek ten poprawia rokowanie, gdyż zmniejsza insulinoporność, która jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca. Wynika to z faktu, że insulinoporność skutkuje nieproporcjonalnym wzrostem metabolizmu kwasów tłuszczowych w stosunku do glukozy, co w konsekwencji prowadzi do dalszego wzrostu zapotrzebowania na energię, szczególnie w sytuacji wzrostu ciśnienia tętniczego i występowania tachykardii. Dodatkowo aktywacja układu RAA i uwalnianie wazopresyny powodują pogorszenie rokowania.

Andersson i wsp. [10] badali, jakie leczenie hipoglikemizujące jest najlepsze u chorych na cukrzycę powikłaną niewydolnością serca. Do badania włączyli chorych leczonych w latach 1997–2006 i obserwowali ich do końca 2006 roku. Obserwacją łącznie objęto 10 920 osób. Średnio obserwacja wynosiła 844 dni, w tym czasie 57% spośród tych pacjentów zmarło. Autorzy wykazali, że jeżeli ryzyko zgonu u chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika wynosiło 1,0, to ryzyko zgonu u leczonych metforminą było o 15% niższe ($p = 0,02$), u leczonych metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika było niższe o 11% ($p = 0,003$), a u leczonych metforminą i insuliną — o 4% (NS). U leczonych metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną ryzyko to było niższe o 6% (NS), u leczonych pochodnymi sulfonilomocznika z insuliną — niższe o 3% (NS), a u leczonych wyłącznie insuliną — o 14% wyższe ($p = 0,0001$).

Po przeprowadzeniu badania autorzy doszli do wniosku, że leczeniu metforminą towarzyszy niższe ryzyko zgonu u chorych na cukrzycę powikłaną z niewydolnością serca niż chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika.

Wykazano, że 60–70% chorych z tej grupy umiera z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Intensywne leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej prowadzi do obniżenia ryzyka rozwoju powyższych powikłań, co nie jest jednak do końca udowodnione.

Colayco i wsp. [11] oceniali zależności między odsetkiem HbA_{1c} a ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Badaniem objęto chorych na cukrzycę typu 2 rozpoznaną w oparciu o wynik HbA_{1c} przekraczający 7,5% lub wywiad dowodzący stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych. Powikłania sercowo-naczyniowe definiowano jako zawał niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie 3 lat. Do badania włączono 44 628 osób do grupy kontrolnej i 11 157 chorych na cukrzycę. Autorzy wykazali, że w przypadku chorych charakteryzujących się HbA_{1c} poniżej 6% występuje o 20% niższe ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych niż u osób cechujących się HbA_{1c} w zakresie 6–8% ($p < 0,0001$). Z kolei u chorych z HbA_{1c} ponad 8% notuje się 16-procentowy wzrost ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych ($p < 0,0001$). Autorzy stwierdzili również znamienne korelację między HbA_{1c} a stężeniem cholesterolu frakcji LDL ($p < 0,0002$) i stosowaniem leków kardiologicznych ($p = 0,02$). Na podstawie przeprowadzonych badań doszli do wniosku, że u chorych na cukrzycę typu 2, u których odsetek HbA_{1c} przekracza 6%, ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych szybko wzrasta.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe oraz śmiertelność z ich powodu zależą od glikemii, szczególnie poposiłkowej (ale nie glikemii na czczo). Hiperglikemia poposiłkowa pogarsza czynność śródbłonna i przez to przyczynia się do rozwoju zmian miażdżycowych. Hiperglikemia jest także znanym czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zależność między poposiłkową hiperglikemią lub glikemią na czczo a rozwojem niewydolności serca nie była dotąd badana.

Shimabukuro i wsp. [12] poszukiwali związku między glikemią (na czczo i po posiłku) a czynnością lewej komory. Badaniem objęli 287 osób, które zgłosiły się do lekarza w celu oznaczenia glikemii. Wykonano u nich doustny test obciążenia glukozą (jeżeli nie cierpieli z powodu cukrzycy) oraz zbadano wymiary lewej komory i czynność rozkurczową lewej komory.

Autorzy wykazali zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory u 13% osób charakteryzujących się prawidłową glikemią, u 22%, u których wykazano nieprawidłową glikemię na czczo, u 50% cechujących się nieprawidłową tolerancją glukozy i u 51%, u których *de novo* rozpoznano cukrzycę, a także u 61% osób, u których wcześniej zdiagnozowano cukrzycę. Nieprawidłowa tolerancja glu-

kozy była predyktorem zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 3,43; CI 1,09–11,2). Nieprawidłowa glikemia na czczo nie powodowała zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory.

Autorzy doszli do wniosku, że nieprawidłowa tolerancja glukozy jest czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.

Dobre wyrównanie metaboliczne obniża ryzyko pojawienia się powikłań dotyczących małych naczyń. Jednak, niezależnie od dobrego wyrównania metabolicznego, u części chorych i tak rozwijają się późne powikłania. Stosując wieloczynnikowe postępowanie, nie zawsze udaje się uniknąć rozwoju powikłań. W związku z tym sugeruje się, by poszukiwać innych czynników odpowiedzialnych za rozwój powikłań i modyfikować je.

Leczenie hipertriglicerydemii nie jest pierwszorzędnym celem w postępowaniu u chorych na cukrzycę. Istnieje jednak zależność między tą nieprawidłowością, niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL a rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych. Mniejszą uwagę zwraca się na zależność między hipertriglicerydemią a powikłaniami o innej etiologii niż naczyniowa. W badaniu EURODIAB wykazano zależność między hipertriglicerydemią a rozwojem neuropatii obwodowej. Wiadomo, że podwyższonemu stężeniu triglicerydów towarzyszy zmniejszenie liczby włókien mielinowych. Jest to jednocześnie marker progresji neuropatii cukrzycowej.

Callaghan i wsp. [13] analizowali, czy istnieje powiązanie między stężeniem triglicerydów we krwi a ryzykiem amputacji kończyn dolnych w dużej kohorcie chorych na cukrzycę. Przez 10 lat (1995–2006) obserwowali 28 701 chorych na cukrzycę, u których wyjściowo określili stężenie triglicerydów. W ankiecie od wszystkich chorych zebrano informacje na temat: wykształcenia, stanu socjoekonomicznego, czynników niezbędnych do określenia typu cukrzycy. Jednocześnie określono zależność między triglicerydami a czasem do wystąpienia nieurazowej amputacji kończyny dolnej.

Autorzy wykazali, że stężenie triglicerydów jest niezależnym czynnikiem ryzyka nieurazowej amputacji kończyny dolnej. Ponadto przy stężeniu triglicerydów 150–199 mg/dl ryzyko wynosiło 1,1 (CI 0,92–1,92), przy stężeniu 200–499 mg/dl — 1,27 (CI 1,10–1,47), a przy stężeniu triglicerydów przekraczającym 500 mg/dl ryzyko to wynosiło 1,65 (CI 1,30–2,10).

Na podstawie przeprowadzonego badania autorzy doszli do wniosku, że hipertriglicerydemia jest czynnikiem ryzyka nieurazowej amputacji kończyny dolnej. Należy

przewodzą dalsze badania w tym kierunku, aby potwierdzić tę tezę.

POWIKŁANIA NIENACZYNIOWE U CHORYCH NA CUKRZYCĘ

Cukrzyca powoduje pogorszenie jakości życia i skrócenie czasu przeżycia. Dotychczas nie przedstawiono wyników badań rozstrzygających, jaki jest wpływ cukrzycy lub hiperglikemii na ryzyko zgonu z powodu nowotworów czy schorzeń nienowotworowych.

Autorzy *The Emerging Risk Factors Collaboration* [14] poszukiwali odpowiedzi na pytanie, czy cukrzyca zwiększa ryzyko zgonu z powodu schorzeń nowotworowych i nienowotworowych. Przeanalizowano dane 820 700 pacjentów pochodzące z 97 prospektywnych badań, w których zmarło 123 205 osób. Po skorygowaniu względem wieku, płci i BMI stwierdzono, że:

- ryzyko ogólne zgonu (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 1,80; CI 1,71–1,90) u chorych na cukrzycę było o 80% wyższe niż u osób bez cukrzycy;

- ryzyko zgonu z powodu nowotworu było wyższe o 25% (OR = 1,25; CI 1,19–1,31);
- ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych było wyższe o 132% (OR = 2,32; CI 02,11–2,56);
- ryzyko zgonu z innych przyczyn było wyższe o 73% (OR = 1,73; CI 1,62–1,85).

Cukrzyca towarzyszyło wyższe ryzyko zgonu z powodu nowotworów wątroby, trzustki, jajników, jelita grubego, płuc, pęcherza i piersi, a także z powodu chorób nerek, wątroby, zapalenia płuc i innych infekcji, chorób psychicznych, chorób pozawątrobowych układu pokarmowego, chorób układu nerwowego i obturacyjnej choroby płuc. Z badania wynika, że 50-letni chory na cukrzycę umrze 6 lat wcześniej niż osoba bez cukrzycy.

Reasumując, u chorych na cukrzycę — poza wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych — wzrasta również ryzyko zgonu z powodu nowotworów i innych, nienowotworowych przyczyn.

PIŚMIENNICTWO

1. Betalcazar L.M., Reboussin D.M., Haffner S.M. i wsp. A 1-year lifestyle intervention for weight loss in individuals with type 2 diabetes reduces high C-reactive protein levels and identifies metabolic predictors of change. From the look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2297–2303.
2. Karve A., Hayward R.A. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults. *Diabetes Care* 2010; 33: 2344–2359.
3. Noumen A., Winkley K., Twisk J. i wsp. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010; 53: 2480–2486.
4. Salsaa-Salvado J., Bullo M., Babio N.M. i wsp. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the mediterranean diet. Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 14–19.
5. Arnlov J., Sundstrom J., Ingelsson E., Lind L. Impact of BMI and the metabolic syndrome on the risk of diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2011; 34: 61–65.
6. Hoffstedt J., Arner E., Wahrenberg H. i wsp. Regional impact of adipose tissue morphology on the metabolic profile in morbid obesity. *Diabetologia* 2010; 53: 2496–2503.
7. Van der Zijl N.J., Moors C.C.M., Goossens G.H. i wsp. Valsartan improves β -cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired glucose metabolism. *Diabetes Care* 2011; 34: 845–851.
8. Gerstein H.C., Islam S., Anand S. i wsp. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia* 2010; 53: 2509–2517.
9. Maahs D.M., Ogden L.G., Dabelea D. i wsp. Association of glycaemia with lipids in adults with type 1 diabetes: modification by dyslipidaemia medication. *Diabetologia* 2010; 53: 2518–2525.
10. Andersson C., Olesen J.B., Hansen P.R. i wsp. Metformin treatment is associated with low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010; 53: 2546–2553.
11. Colayco D.C., Niu F., McCombs J.S., Cheetham T.C. A1c and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A nested case-control study. *Diabetes Care* 2011; 34: 77–83.
12. Shimabukuro M., Hilga N., Asahi T. i wsp. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, underlies left ventricular diastolic dysfunction. *Diabetes Care* 2011; 34: 686–690.
13. Callaghan B.C., Feldman E., Liu J. i wsp. Triglycerides and amputation risk in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 635–640.
14. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N. Engl. J. Med.* 2011; 3: 829–884.